

Aus der Kantonalen Kinderklinik Aarau - Chefarzt: PD. Dr. med. Th. Baumann

Über zwei Fälle von Cholangiohepatitis im Säuglingsalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde der
medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
EDUARD CABERNARD
von Brigels

Basel 1966
E. + C. Spitteler, Offsetdruck, Basel

Aus der Kantonalen Kinderklinik Aarau - Chefarzt : PD. Dr. med. Th. Baumann

Über zwei Fälle von Cholangiohepatitis im Säuglingsalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde der
medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
EDUARD CABERNARD
von Brigels

Basel 1966
E. + C. Spitteler, Offsetdruck, Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Professor Dr. A. Hottinger

Tag der Promotion, 14. Januar 1966



Die Cholangiohepatitis ist im Säuglingsalter eine seltene Erkrankung, die unter mehreren Bildern auftreten kann, wobei deren Aetiologie in den wenigsten Fällen eindeutig geklärt ist. Immer geht sie mit einer intrahepatischen Cholestase einher, die wir zur Einteilung der verschiedenen Krankheiten verwenden können. In Anlehnung an eine Klassifikation von Lelong (1) unterscheiden wir zwischen angeborenen und erworbenen Formen.

I Angeborene Formen

1. Angeborene intrahepatische Cholestase

Die angeborene intrahepatische Cholestase beruht auf einer Agenesie der intra- oder extrahepatischen Gallenwege, wobei neben rein totalen oder partiellen intrahepatischen Agenesien zusätzlich auch teilweise bis komplette extrahepatische Anlageanomalien auftreten können. (1, 2, 3). Eine Zusammenstellung aus der Literatur durch Lelong et al. (1) ergab 18 Fälle.

Klinisch besteht ein Ikterus, der schon bei der Geburt auftritt. Es handelt sich um einen Stauungsikterus, der eine totale Entfärbung der Stühle, dunklen Urin und Hepatomegalie hervorruft. Entzündungszeichen bestehen meist keine.

Die blutchemischen Werte sind die eines charakteristischen Stauungsikterus mit Erhöhung des Serumbilirubins, der alkalischen Phosphatase im Blut, einer Hypercholesterinämie und Hyperlipämie, wobei letztere nicht obligat ist.

Der histologische Befund zeigt erhaltene Leberarchitektur. Zwischen den Leberzellbalken sind die Sinusoide erweitert, die Kupffer'schen Sternzellen hypertroph (3). Die Leberparenchymzellen sind unverändert, können aber in der Läppchenperipherie am Rande der portalen Felder vakoulisiert sein. Eine von den portalen Feldern ausgehende Reaktion fibrozellulärer Art kann sie umgeben. Im Läppcheninnern können sich die Parenchymzellen so aneinanderlegen, dass sie einen Pseudotubulus bilden, der Gallepfropfen enthält (4). Beweisend ist aber das Fehlen von Gallengängen in den durch Histio- und Fibrozyten erweiterten portalen Feldern, während die Herring'

schen Kanäle sogar vermehrt sein können.

Eine embryologische Erklärung für die Agenesie gibt uns Hammar (5), dessen Ansicht auch von Moyson (3) geteilt wird. Seiner Auffassung nach entstehen die Gallengänge aus einer primären Gallengangsplatte, die distalvorwärts wächst, entlang den Venen und den sie umgebenden bindegewebigen Strukturen, ohne aber ins kompakte Parenchym einzudringen. Diese primären Gallengangsplatten bilden sich im Verlaufe der Entwicklung röhrenförmig um. Weiterhin bemerkte er, dass schon vor dem Auftreten der interlobulären Gallengänge Gallekapillaren ausgebildet sind. Damit beweist er, dass die Gallenwege bis zur Ampulle (6) aus einer andern embryonalen Anlage, nämlich aus einer eigenen Gallenwegsanlage entstehen, während die Gallekappillaren aus der primären Leberanlage hervorgehen. Nach Hammar (5) bildet diese eigene Gallengangsanlage die Gallenblase, den Choledochus, den Ductus hepaticus und alle intrahepatischen Gallenwege bis zur Ampulle hinauf (die Achillessehne des ganzen Systems, wie Aschoff sich ausdrückte) als Uebergang zu den aus der Leberanlage entstandenen Gallekappillaren. Eine Entwicklungsstörung kann nun dazu führen, dass sich die Gallengangsplatten nicht mehr weiter verästeln, was ein Fehlen von Teilen der intrahepatischen Gallenwege bedingt. Da nun einige Fälle von Gangatresien mit relativ langer Ueberlebenszeit bis zu 10 Jahren beschrieben wurden (34) nimmt Lelong (1) an, dass es sich dabei nur um eine partielle Agenesie der intrahepatischen Gallengänge handeln könne, oder aber es bildeten sich dann im Leberhilus neue Verbindungen zur Gallenblase aus.

II Erworbene Formen

1. Chronische intrahepatische Cholostase medikamentösen Ursprungs

Als Krankheitsursache können verschiedene Medikamente in Betracht kommen. Goldmann (10) fand bei einer Untersuchung von 1247 Patienten, die unter einer Therapie von Chlorpromazin standen 5 Erkrankte. Die durchschnittliche tägliche Dosis betrug 600 mg. Hodges und Lazerte, Van Ommen und Brown, Myers sowie Read et al. konnten die gleichen Beobachtungen machen (8, 9, 11, 12). Klinisch ist ein akuter oder subakuter Ikterus vorhanden, der aber oft nicht länger als eine Woche besteht. Er tritt meist zwischen dem 12. und 21. Tag nach Therapiebeginn auf, zusammen mit Fieber, scarlatiniformem oder morbiliformem Exanthem um den neunten Tag, wobei oft noch eine Bluteosinophilie zu beobachten war. Myers sah auch bei einem

Fall eine Hypercholesterinämie mit Xanthomatose. Dieselbe intrahepatische Cholostase sahen Gargill und Lesses (15) bei Thiouracilgaben, Hueper sowie Bevans und Batchelor (17, 16) bei Cinchophengaben, Wood bei Methyltestosteron (18), Findlay (19) bei Mangansalzen an Ratten, Hiyeda (20) bei Toluylenediaminverabfolgungen im Tierversuch, Hanger und Gutmann (22) sowie Stolzer et al. (23) bei Arsphenamintherapie und McKendrick (24), Lichtenstein und Cannemeyer (25), Cannemeyer et al. (26) bei PAS-Therapierung und schliesslich Baumann bei Propionylerythromycinester Anwendung. Wegen der Bluteosinophilie, dem Exanthem sowie der guten Ansprechbarkeit auf Antihistaminika (24) sind viele Autoren der Ansicht, dass es sich um eine Allergiereaktion handle (9, 11, 22, 23, 24, 26). Sie stützen ihre Ansicht auf die Tatsache, dass nach der 2. oder 3. Verabfolgung des Medikamentes nach einem 6 - 10 stündigen Intervall Fieber und Schüttelfröste auftreten und dass auch kleine Testdosen zu denselben Erscheinungen führen. Obwohl Intoxikationen z. B. bei Arsphenamintherapie auftreten, so scheint es sich hier nicht um eine solche zu handeln, da in den Leberschnitten keine Nekroseherde oder Neubildung beobachtet werden konnten.

Im histologischen Bild ist die Struktur der Leber erhalten. Die Leberzellen sind normal und haben manchmal ein eosinophiles Plasma. Das Bindegewebe in den portalen Zonen ist vermehrt, hinzu kommt eine starke entzündliche Infiltration mit eosinophilen, polymorphkernigen Zellen und Leukocyten. Die Kupffer'schen Sternzellen enthalten oft Gallepigment. Auch in den Wänden der feinern Gallekanälchen befinden sich polymorphkernige Zellen. Eine Proliferation der Gallengänge ist nicht obligat.

Blutchemisch haben wir eine starke Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase, einen erhöhten Serumcholesterin- und Bilirubinspiegel. Bei meist normalen Gesamteiweisswerten sind die Albumine zugunsten der Globuline vermindert. Erhöhte Serumtransaminasen stehen negativen Trübungs- und Flokulationstests gegenüber. Auffallend ist ebenfalls die Eosinophilie. Bis jetzt sind noch keine Fälle beschrieben worden, wo auch Säuglinge und Kleinkinder an dieser Form der intrahepatischen Cholostase erkrankten.

2. Chronische intrahepatische Cholostase viralen oder bakteriellen Ursprungs

Nach Eppinger, Watson und Hoffbauer (6, 28) können einzelne, viral bedingte Hepatitiden sich zum cholangiolitischen Typ, anstatt zum parenchymalen Typ entwickeln, mit einer mehr oder weniger stark ausgeprägten intrahepati-

schen Cholostase in ihrem Gefolge.

Auch bakterielle Infektionen können als Krankheitsursache in Betracht kommen (29, 63, 64, 65, 67, 68), darunter auch Tuberkulose (69).

Klinisch besteht ein akuter oder subakuter Ikterus, der im Gegensatz zur medikamentös bedingten Form über viele Monate persistieren kann. Ein Pruritus tritt besonders bei den langeandauernden Ikteren fast regelmässig auf. Das Krankheitsgefühl, Inappetenz und Schwäche als Allgemeinsymptome sind besonders ausgeprägt.

Die Laborbefunde, also erhöhte alkalische Serumphosphatase, SGOT und SGPT, Cholesterinämie und Bilirubinämie sind dieselben, wie bei einer medikamentös bedingten Cholostase, allerdings fehlt die dort beobachtete Eosinophilie.

Histologische Präparate zeigen eine erhaltene Leberstruktur mit normalen Leberzellen. Um die portalen Felder zeigen sowohl Leber- wie auch Kupffer-sche Sternzellen Gallepigmente. Eine starke periportale Entzündung mit Neutrophilen und Lymphocyten geht in Fibrose über. Die zentrolobulären Kanälchen können so komprimiert und in ihrer Lichtung stark eingeschränkt werden, was zur Gallethrombenbildung führen kann. Auch hier sind die unterscheidenden Merkmale zu den medikamentösen Fällen unbedeutend und die histologischen Bilder gleichen sich sehr stark.

3. Chronisch intrahepatische Cholostase unbekannten Ursprungs

a) Primäre biliäre Cirrhose

Klinisch verläuft die Krankheit unter dem Bilde eines lange bestehenden Ikterus mit Fieber, Schüttelfrösten und starkem Pruritus, Hepatomegalie eventuell Splenomegalie und Erbrechen. Die Stühle sind grau gefärbt, der Urin oft dunkel.

Die Laborbefunde zeigen erhöhte alkalische Serumphosphatase, Bilirubinämie, erhöhte Lipid- und Cholesterinwerte mit herabgesetzter Esterquote. Die Serumtransaminasen sind immer leicht erhöht, die Trübungs- und Flockungstests meist negativ.

Mikroskopisch haben wir eine entzündliche Reaktion der Cholangiolen und vor allem deren Umgebung. Eine leichte Leberzelldegeneration kann vorhanden sein, besonders in der Läppchenperipherie, einhergehend mit azidophiler

Degeneration und Vakuolisierung des Cytoplasmas. Die Gallestauung befindet sich vorwiegend im Läppchenzentrum in erweiterten Gallekapillaren und Sinusoiden. Ebenfalls sind die Leberzellen der Läppchenperipherie gallig imbibierte, sowie auch die Kupffer'schen Sternzellen oft Gallenpigment enthalten (7, 34, 35, 36). Eine starke, fortschreitende periportale und portale Infiltration mit mononucleären und segmentierten Zellelementen ist auffällig. Sie erreicht auch die Läppchenperipherie, was zu Leberparenchymuntergang führt. Eine stark hervortretende Fibrose verbindet die einzelnen portalen Felder untereinander. Durch mononucleäre, interstitielle Infiltration entlang der Sinusoide werden im Verlaufe der Erkrankung einzelne Leberzellbalken voneinander und von intakten Läppchen getrennt. Kleine und mittelkalibrige, interlobuläre Gallengänge verschwinden dadurch, während eine leichte Cholangiolenproliferation auftritt. In späteren Stadien wird die hauptsächlich lymphocytäre Infiltration verstärkt verbunden mit einer Leberzelldegeneration und einem Ueberhandnehmen des Bindegewebes, sodass oft ganze Leberläppchen verschwinden. In Spätstadien kann sogar das Bild der reinen biliären Cirrhose verwischt werden und sich immer mehr demjenigen der Laenneck'schen Form angleichen, wobei es ebenfalls zum portalen Hochdruck kommen kann.

b) Syndrom von Mac Mahon

Mac Mahon und Thanhauser (13) beschrieben 1949 erstmals dieses Syndrom. Sie fanden, bei etwa gleichem histologischen Bild wie dem der primären biliären Cirrhose, klinisch eine ausgeprägte Hautxanthomatose des flachen und des tuberösen Typs mit extrem hohen Serumcholesterinwerten. Die Xanthome traten erst Wochen nach Ausbruch des Ikterus auf, besonders an den Händen, Füßen, Gesicht, Genitale, Ellbogen und Knie. Diesen hohen Gehalt an Serumcholesterin und Lecithin erklärten sie in der Folge als eine zu starke Neubildung in der Leber und nicht in einer Exkretionshemmung (14). Diese These konnte durch Myers (11) mit Hilfe von radioaktiven Tracersubstanzen gestützt werden. Neben der zu starken Neubildung, verbunden mit der nachfolgenden zu kleinen Ausscheidung als Folge einer Obliteration der feinsten Gallenwege (4), stiegen die Serumlipidwerte auf mehr als 9000 mg%, davon 2500 mg% Cholesterin mit einer Esterquote von nur 18 %. Nach Ahrens und Kunkel (14) ist für die Entstehung von generalisierten Xanthomen ein Serumlipidspiegel von über 2000 mg% bei einer Dauer von 6 Monaten und mehr nötig. Bei Werten zwischen 1300 mg% und 1800 mg% entstehen Xanthelasmae, vor allem in den Augenlidern. Bei einem Rückgang der Werte unter die kritische Höhe von 1300 mg% ver-

schwinden sowohl die Xanthelasmen als auch die Xanthome wieder. Das, trotz der Hyperlipämie, Klarbleiben des Serums ist auf die grosse Oberflächenaktivität der Phospholipide zurückzuführen, die bewirkt, dass die Lipidtröpfchen unsichtbar klein bleiben (2). Diese Stoffwechselstörung war auch diätetisch nicht zu beheben. Erst als eine interkurrente Miliäre Tbc die Leberzellen in grossem Ausmasse zerstörte und somit ihre Lipidproduktion verunmöglicht wurde, sanken die Werte auf die Norm zurück. Bei reinem Stauungsikterus (Steine, Carcinome etc.) steigen nämlich diese Werte nie so hoch an, was ebenfalls für Überproduktion spricht (13). Obwohl dieses Krankheitsbild meist nur bei Frauen über 40 Jahren anzutreffen ist, so haben doch verschiedene Autoren (1, 37, 38, 29, 40) auch über Fälle bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit und ohne Xanthomatose berichtet. Joseph et al. (41) bezweifeln aber, dass man von einer anatomoklinischen Einheit im Sinne einer xanthomatösen, biliären Cirrhose sprechen könne, da weder die Xanthomatose eine Eigentümlichkeit der Erkrankung sei, noch regelmässig vorkomme.

Fall 1

F. H., ♂ 11 Wochen. KG Nr. 1118/62. Die Familienanamnese ist ohne Besonderheiten. Er ist das 2. Kind. Geburtsgewicht 3400 gr, Länge 51 cm. Kein Ikterus neonati. Das Kind wird voll gestillt. Unauffällige Entwicklung während den ersten 2 Lebensmonaten. Die Mutter streicht nach dem Stillen die Brüste mit "bakterizidem, 3% salicylsäurehaltigem Emmentaler Melkfett" ein, ein Produkt, das eigentlich für infizierte Kuh-Euter gebraucht wird. Die Brüste wurden vor dem Stillen nicht gewaschen. Bis zum Eintritt des Kindes in die Klinik wurde davon etwa 330 gr verbraucht.

Die ersten 8 Wochen entwickelt sich der Säugling gut. Dann treten entfärbte, weisslich-graue Stühle auf mit kleinen Beimengungen einer öligen, klaren Flüssigkeit, kein vermehrter oder abnormer Geruch. Gleichzeitig wird das Hautkolorit bräunlich-gelb, dann gelb, welches im Schlaf wächsern wirkte. Die Windeln sahen ebenfalls dunkler aus als vorher.

Beim Eintritt im Alter von 11 Wochen ist der Säugling eutroph bei leichtem Hautikterus, normalen, stämmigen Extremitäten mit etwas hypotoner Muskulatur, keinen Skelettmissbildungen, keine Zeichen einer Rachitis. Die Skleren sind gelb, die Zunge feucht, etwas belegt, der Rachen reizlos. Herz und Lungen perkutorisch und auskultatorisch ohne Befund. Das Abdomen ist weich, die etwas derbe Leber 5 cm, Milz 2 cm unter dem Rippenbogen, jeweils in der Medioclavicularlinie gemessen. Die Reflexe sind normal, seitengleich.

Die Stuhluntersuchung ergab folgende Werte: Fett ++++ nativ, Essigsäure +++, Sudan +++. Trypsin +. Urin: Eiweiss neg. Urobilinogen neg. Urobilin neg. Bilirubin neg. Sediment: 2 - 3 Ec, selten Plattenepithelien.

Eine kolorimetrische und dünnschichtchromatographische Untersuchung des Urins auf Salicylsäure und deren Konjugate verlief ergebnislos.

	8. 8. 62	31. 8. 62	17. 9. 62	4. 10. 62
Hb in %	94	91	86	89
Erythrocyten in Mio.	4,3	4,2	4,15	4,32
Färbeindex	1,09	1,02	1,09	1,03
Leukocyten	16300	15200	15500	13900
Metamyelocyten	0,5	-	-	-
Stabkernige	4	4,5	1,5	2,5
Segmentkernige	34	42	26,5	31
Eosinophile	4	5	1	3,5
Basophile	-	-	-	-
Monocyten	17	8	6	7
Lymphocyten	41	40	64,5	56
Plasmazellen	-	0,5	0,5	-
Plättchen	402000	normal	normal	normal
Reticulocyten	22‰	18‰	8‰	14‰
Senkungsreaktion	6/14	2/4	2/5	6/15
Coombstest	neg.	-	-	-
Blutgruppe	beginnend	OccDee		
Hämolyse	0,45%			
total	0,27%	-	-	-

Tabelle 1

		10. 8. 62	3. 9. 62	4. 10. 62
Rest N	18 - 35 mg%	29	-	-
Eiweiss	6,2 - 7,5 g%	5,76	5,94	5,76
Albumine	rel. % 53 - 64 g%	55,45	41,1	51,69
Globuline				
Alpha 1	4 - 8	8,69	11,0	5,09
Alpha 2	7 - 10,5	15,21	17,0	15,25
Beta	11 - 14,6	14,13	16,5	15,25
Gamma	11 - 15,5	6,52	14,4	12,74
Serumbilirubin	0,4 - 0,8 mg%	5,18	0,78	0,40
Cholesterin	150 - 220 mg%	194	189	220
Esterquote	60 - 75 %	78	75	67
SGOT	4 - 44 E	96	177	59
SGPT	3 - 36 E	32	217	40
Aldolase	3 - 8 E	11	5	4
Amylase	60 - 160 E	157	133	141
Cholinesterase	86 - 136 E	85	91	91
Coeruloplasmin	19 - 45 mg%	39	34,2	-
Leucinaminopeptidase	13 - 30 E	88,6	173	-
Alk. Phosphatase	38 - 138 E	316	112	-
Milchsäuredehydrogenase	200 - 500 E	209	189	-
Sorbitdehydrogenase	1 E/ml n. Gerlach	1	0	0
Prothrombinzeit		58 %	14. 8. 100 %	

Tabelle 2

Im Blut leichte Aktivitätsverminderung des Prothrombins und des Faktor X, dazu leichte Fibrinogenopenie. Antithrombine II + III sind leicht erhöht.

Verlauf: Am 3. Hospitalisationstage wurde eine Bluttransfusion wegen des tiefen HB-Wertes vorgenommen mit 65 cc Frischblut. (Spender: 0 ccDee, Direktprobe o. B.) Der Stuhl bleibt zuerst weiss dann ist er zwei Tage gefärbt, dann wiederum drei Tage weiss, dann bräunlich, dann 2 mal weiss. Ab 5. Tag nach Therapiebeginn d. h. ab 10. Hospitalisationstag wurde der Stuhl hellbraun und blieb so bis zum Austritt nach 8 Wochen. Wegen des Verdachtes einer Agenesie der Gallenwege wurde am 6. Tag eine Leberpunktion durchgeführt. Eine Duodenalsondierung am 9. Tag mit bakteriologischer Untersuchung förderte nicht haemolysierende, koagulasepositive Staph. aurei zu Tage. Der Ikterus geht langsam zurück. Die Leber und die Milz gehen in den ersten 15 Tagen um 1, resp. 1, 5 cm zurück. Das bis anhin verminderte Urobilinogen wird wieder normal. Nach einem Monat ist der Ikterus ganz verschwunden. Die blutchemischen Werte gehen meist auf die Normzahlen zurück, während der ganzen Beobachtungszeit blieben aber die erhöhten α_2 und β Globulinfraktionen bestehen. (Werte siehe Tab. 2). Die Hepatosplenomegalie geht bei stetiger Gewichtszunahme zurück bis auf 2 cm unter RB in MCL für die Leber und 1, 5 cm unter MCL für die Milz, nachdem sie zeitweise nicht mehr palpiert werden konnte. Wegen eines beginnenden Cushingoids wird das Ultracorten weggelassen. Austritt. Eine Kontrolle 3 Monate nach Austritt ergibt eine relativ harte, breitrandige Leber 2, 5 cm unter RB in der MCL. Der Blutchemismus ist normalisiert, die Serumeiweisselektrophorese lässt aber immer noch eine leichte α_2 und β Globulinfraktionserhöhung erkennen.

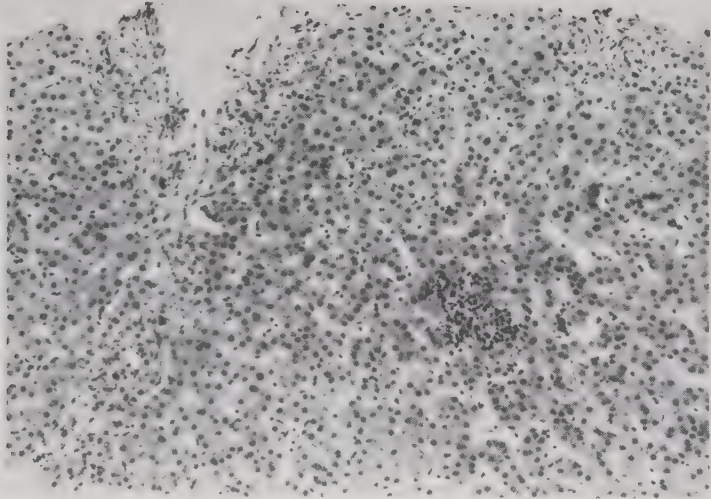
Eine erneute Kontrolle nach 5 Monaten ergab, dass sich Leber und Milz so zurückgebildet hatten, dass sie nicht mehr palpabel waren.

Leberbiopsie: * Die am 6. Hospitalisationstag durchgeführte Leberpunktion ergab folgenden Befund (Abbildung 1):

Lebergewebe. Läppchenbau erhalten, die Leberzellbalken sind normal breit bis leicht verschmälert. Die Leberzellen sind kuboid mit feingranuliertem, eosinophilem Protoplasma. Keine Leberzellballonierung, keine Councilman-körper. Vereinzelt enthalten die Leberzellen etwas grün-bräunliches, kleintropfiges Pigment. Für Verfettung keine Anhaltspunkte. Kerne gleichmässig und von mittlerem Chromatingehalt. Keine Mitosen. Kupffer'sche Sternzellen teilweise leicht vermehrt, hie und da mit bräunlichem bis grünlichem, nicht hämosiderotischem Pigment beladen. Glisson'sche Scheiden deutlich verbreitert, abgerundet, oft angedeutet zirkulär fibrös. Infiltriert von ziemlich vielen neutrophilen Leukocyten. In den etwas vermehrten Gallengängen hie und da ebenfalls neutrophile Leukocyten. Eine deutliche Fibrose der portalen Felder ist vorhanden. Es handelt sich um eine vorwiegend interstitielle Cholangiohepatitis mit leichten Galleablagerungen in den Kupffer'schen Sternzellen.

* Den histologischen Befund verdanken wir Herrn Dr. med. H. U. Waller, Oberarzt am pathologischen Institut des Kantonspitals Aarau (Chefarzt Dr. med. J. M. Mühlethaler)

Abb.1, Beschreibung im Text



Therapie: Vom 10. - 20. Hospitalisationstag erhielt der kranke Knabe 200 mg Chloromycetinpalmitat pro Tag, da der im Duodenalsaft aufgefundene nicht haemolisierende koagulasepositive Staph. aureus auf dieses Antibiotikum empfindlich war. Gleichzeitig verabreichten wir vom 10. - 14. Tag 15 mg Ultracorten/die, bis zum 32. Tag noch 10 mg, ab 33. Tag noch 5 mg und endlich vom 45. - 66. Tag noch 2,5 mg Ultracorten. 10 Tage nach Therapiebeginn mit Chloromycetin wurde dessen Dosis auf 150 mg/die gesenkt, nach weiteren 25 Tagen auf 100 mg. Diese Dosis wurde bis und mit 1 Monat nach der Spitalentlassung beibehalten, also bis insgesamt zum 96. Tag nach Beginn der Verabreichung. Dazu erhielt der Kranke noch täglich eine Tablette Redoxon à 50 mg und 100 mg Paraben nebst warmen Kamillenbauchwickeln.

Der Nahrungsaufbau erfolgte mit 10 gr Ursa II (fettreduzierte Eiweissmilch) in 3 % Reisschleim, täglich um 10 gr bis auf 90 gr steigernd, worauf ab 11. Krankheitstag der 3 %ige durch 5 %igen Reisschleim ersetzt wurde. Zusätzlich erhielt der Säugling ab 18. Tag noch 5 gr Zwiebackmehl, ebenfalls bis auf 15 gr hinaufsetzend, um am 29. Tag auf FM überzugehen bis zu einer Totalmenge von 30 gr/die. Wir erzielten so eine Gewichtszunahme um 1700 gr von 5300 gr beim Eintritt auf 7000 gr nach 9 Wochen beim Austritt.

Zusammenfassung

Der 11 Wochen alte Säugling wird uns mit Zeichen eines Ikterus zugewiesen. Eine genaue klinische, blutchemische und histopathologische Abklärung führt zur Diagnose einer interstitiellen Cholangiohepatitis. Unter der medikamentösen und diätetischen Therapie verschwinden die klinischen Erscheinungen und die pathologischen Laborwerte gehen auf die Norm zurück. Als aetiologische Ursache der Erkrankung nehmen wir eine Infektion mit nicht haemolisierendem, koagulasepositivem Staphylococcus aureus an.

Fall 2

J. F. 31 Std. KG Nr. 1461/62, 165/63. Die Familienanamnese ist ohne Bedeutung. Die Einweisung erfolgte am 18. 10. 61 im Alter von 31 Stunden wegen Ikterus gravis infolge B-O-Inkompatibilität. Das Kind wurde am Termin spontan aus I. HHL geboren. Das Geburtsgewicht betrug 2300 gr. Die Haut und die Skleren waren deutlich ikterisch, der Serumbilirubinwert betrug 25,6 mg%, der direkte Coombstest war negativ. In diesem Zusammenhang weist Wunderlich (92) darauf hin, dass der Coombstest sehr oft bei ABO-Inkompatibilität negativ ausfällt. Ein vom Blutspendezentrum Basel durchgeführter indirekter Coombstest ergab Anti-B-Haemolysine von Immunantikörpercharakter. Es wurde nun ein Austausch mit 350 cc Konservenblut gemacht, der komplikationslos verlief. (Kons. Nr. 59/17663, / CcDee, Empfänger: B CCDee, die Direktprobe ergab selten Geldrollenbildung.)

Verlauf und Therapie: Nach der Austauschtransfusion sank der Serumbilirubinwert auf 12,3 mg%, das Kind entwickelte sich unauffällig. Nach 19 Tagen treten plötzlich weisslich-graue, entfärbte Stühle auf, die von Zeit zu Zeit durch etwas besser gefärbte abgelöst werden. Die Entwicklung stagniert, der Urin wird dunkel und es lässt sich in ihm Bilirubin nachweisen. Die Leber ist 2,5 cm unter dem Rippenbogen in der MCL tastbar und scheint druckdolent zu sein. Differentialdiagnostisch wurde das Syndrom der eingedickten Galle erwogen, eine genauere Diagnosenstellung war im Moment nicht möglich. Da ausserdem der Verdacht auf einen bakteriellen Leberschaden nicht von der Hand zu weisen war, wurde eine entsprechende Therapie mit Megacillin und Streptothemat eingeleitet. (2 Tage je 0,2 gr Streptothemat und 250000 E Megacillin, dann 2 Tage je 0,15 gr Streptothemat und mit 0,1 gr während 5 Tagen fortlaufend. Zusätzlich zum Streptothemat am 4. Therapietag noch 300000 E Penadur long acting.) Trotzdem stieg die Senkungsreaktion noch weiter an, während das Serumbilirubin eine fallende Tendenz aufweist. (Werte siehe Tabelle 3 und 4).

	18.10. 62	19. 10. 62		19. 11. 62	29. 11. 62
Serumbilirubin 0,4 - 0,8 mg%	13,44	25,36 vor ex. T.	12,30 nach ex. T.	19,28	3,84
SGOT 4 - 44	-	-	-	-	111
SGPT 3 - 36	-	-	-	-	32
Milchsäuredehydroge- nase 200 - 500 E	-	-	-	-	302
Cholinesterase 86 - 136 E	-	-	-	-	74
Alkal. Phosphatase 38 - 138 E	-	-	-	-	133
Amylase 0 - 3700 E	-	-	-	-	443
Lipase 0 - 70 E	-	-	-	-	55,5
Coeruloplasmin 19 - 45 E	-	-	-	-	44,8

Tabelle 3

	18.10.62	26.10.62	13.11.62	22.11.62	17.12.62
Haemoglobin in %	über 140	111	86	79	74
Erythrocyten in Mio.	5, 72	5, 1	4, 02	4, 05	3, 35
Färbeindex	-	1, 08	1, 07	0, 98	1, 10
Leukocyten	16900	10000	8800	12100	8500
Stabkernige in %	2, 5	2	2, 5	0, 5	-
Segmentkernige	78, 5	35, 0	34, 0	4, 0	23, 5
Eosinophile	0, 5	3, 0	2, 5	0, 5	3, 5
Basophile	-	0, 5	-	1, 0	0, 5
Monocyten	7, 5	19, 0	10, 0	9, 5	4, 5
Lymphocyten	11, 0	38, 0	50, 0	83, 0	68, 5
Plasmazellen	-	1, 5	1, 0	1, 5	-
Reticulocyten	58‰	8‰	14‰	16‰	10‰
Senkungsreaktion 2/4	2/3	-	8/16	32/49	6/12
Plättchen	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.

Tabelle 4

Die Stühle sind immer noch intermittierend entfärbt, (Fett nativ +++, Sudan +++, Trypsin +, Essigsäure -) der Urin ist dunkel bei positivem Bilirubin, hinzu kommt eine starke Anämie, zu deren Behebung eine Frischbluttransfusion mit 60 cc haemolysinfreiem Spenderblut vorgenommen wird. 13 Tage nach Therapiebeginn mit Antibiotica wird wegen der, nach dem klinischen Befund und den Laborwerten angenommenen Leberparenchymschädigung während 10 Tagen mg Ultracorten und während weiteren 4 Tagen noch 5 mg davon gegeben. Der AZ bessert sich, die Stühle werden wieder normal gefärbt, obwohl einige Daten noch pathologisch sind (Sudan +++, Trypsin +, Essigsäure ++). Die SR bessert sich ebenfalls, ebenso wie die Leukocytenwerte, aber erst als auch noch 75 mg Chloromycetinpalmitat pro Tag eingegeben werden. Die Leber scheint leicht verhärtet zu sein und steht etwa 1 cm unterhalb des Rippenbogens in der MCL, ist also nicht sicher pathologisch vergrößert. Vitamin A, B-Komplex, C (Redoxon à 50 mg/Tabl.) und D sowie Paraben und zeitweise Prominaletten ergänzen die allgemeinen Massnahmen. Die Ernährung erfolgte am Anfang mit FM und 5% Zucker enthaltenden Tee im Verhältnis 2 : 1, wobei der Tee nach 10 Tagen durch Ursa II (fettreduzierte Eiweissmilch) ersetzt wurde. Am 25. Lebenstage wurde das Geburtsgewicht wieder erreicht. Wegen des aufgetretenen Leberschadens wird nun ganz mit fettreduzierter Eiweissmilch weitergefahren und ab dem 31. Tag dann Eiweissvollmilch zugesetzt, so dass die Ernährung nun 4 Teile Ursa II und ein Teil Ursa I (Eiweissvollmilch) enthält in einer Gesamtmenge von täglich 550 gr beim Austritt. Das regelmässig und stetig ansteigende Gewicht brachte den Säugling am Ende des 2. Lebensmonats aus 3260 gr.

Der Austritt am 22. 12. 62 erfolgte unter der Diagnose; Ikterus gravis, Austauschtransfusion, wahrscheinlich sekundäre infektiös-bakterielle Leberschädigung durch die Austauschtransfusion. Die letzte Diagnose wird erstellt auf Grund der Blutbilder und der Senkungsreaktion und deren Besserung auf die antibiotische Therapie.

Weiterer Verlauf: 10 Tage nach der Entlassung, am 2.01.63 stellt der Hausarzt fest, dass in den vorausgegangenen Tagen wiederum acholische Stühle aufgetreten waren. Die Leber war erneut vergrößert und stand etwa 3 - 4 cm unterhalb des RB in der MCL, das Abdomen gleichzeitig meteoristisch auf-

getrieben. Ein deutlicher Sklerenikterus und ein fraglicher der Haut konnte erneut beobachtet werden. Die Milz war nicht sicher zu tasten. Eine Nahrungs-umstellung auf Ursa II ergab nach 2 Tagen wieder normal gefärbte Stühle. Die Zuführung von Ursa I nach 7 Tagen zog eine prompte Entfärbung des Kotes nach sich, die bis zum Wiedereintritt nach 3 Wochen bestehen blieb.

Bei der Wiederaufnahme in die Klinik konnte folgender klinischer Befund erhoben werden: Lebhafter Säugling von 3 $\frac{1}{2}$ Monaten mit grau-gelblichem Hautkolorit und Skleren derselben Farbe. Herz und Lungen perkutorisch und auskultatorisch unauffällig. Im prall meteoristisch aufgetriebenen Abdomen mit vermehrter Venenzeichnung ist die Leber etwa 4 cm unterhalb des RB in der MCL zu tasten, die Milz ist nicht vergrößert. Keine Skelettmissbildungen und keine Zeichen einer Rachitis. Das Urobilinogen ist normal, Bilirubin und Urobilin sind negativ, bei dunklem, klaren Urin. Im Stuhl ist wenig Fett im Nativpräparat nachzuweisen. (Sudan ++, Trypsin +, Essigsäure ist selten). Bei tiefem Haemoglobin ist die Senkungsreaktion stark erhöht trotz unauffälligem Blutbild. (Werte siehe Tabelle 5 und 6).

	31. 1. 63	25. 2. 63
Haemoglobin in %	63	79
Erythrocyten in Mio.	3,15	3,87
Färbeindex	1,0	1,02
Leukocyten	5800	11100
Myelocyten	0,5	-
Stabkernige	3,0	-
Segmentkernige	20,5	22,5
Eosinophile	2,0	-
Basophile	-	-
Monocyten	7,0	4,5
Lymphocyten	65,5	73,0
Plasmazellen	1,5	-
Retikulocyten	34%	16%
Senkungsreaktion	30/49	46/48
Blutplättchen	252000	norm.

Tabelle 5

	31. 1. 63	25. 2. 63
Bilirubin	0,4 - 0,8 mg%	5,8
SGOT	4 - 44 E	168
SGPT	3 - 36 E	101
Cholinestetase	86 - 136 E	65
Alk. Phosphatase	2,8 - 6,7 mMol E	18,3
Cholesterin	150 - 220 mg%	194
Esterquote	60 - 75 %	73
Gesamteiseiss	6,2 - 7,5 g%	5,26
Albumine	in rel. % 53 - 64	65,62
Globuline		62,79
Alpha 1	" 4 - 8	4,69
Alpha 2	" 7 - 10,5	12,50
Beta	" 11 - 14,6	12,50
Gamma	" 11 - 15,5	4,69

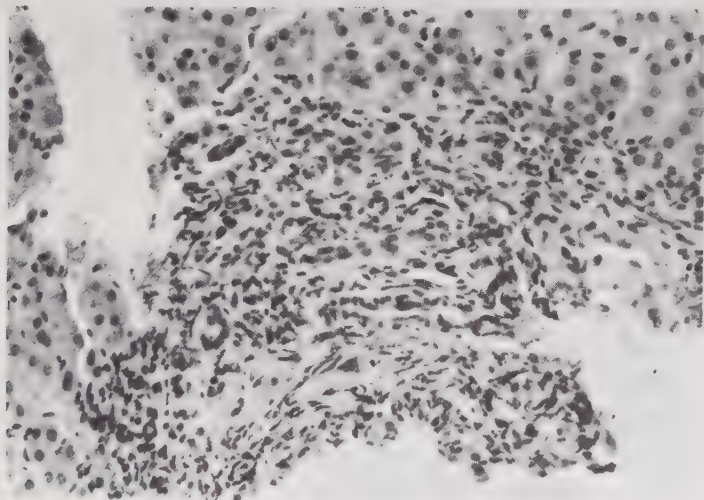
Tabelle 6

Eine sofort durchgeführte Leberpunktion ergab makroskopisch zwei grau-grünliche Punktionszylinder.

Leberbiopsie: * Histologie Nr. 973/63 (Abbildung 2). Erhaltene Läppchenstruktur, Leberzellen normal breit und kuboid mit feingranuliertem, stellenweise eosinophilem Protoplasma. Einzelne Leberzellen sind fein vacuolär. Intrazellulär spärlich Bilirubinpigment. Hie und da kleine Gallethromben. In den peripheren Leberzellen spärlich feinkörniges Hämosiderin. Kerne gleichmässig rundlich von mittlerem Chromatingehalt. Kupffer'sche Sternzellen ab und zu leicht geschwellt und mit Bilirubin beladen. Glisson'sche Scheiden ziemlich stark verdickt und verlängert mit vermehrten Gallengängen und mässig dichten Infiltraten von neutrophilen Leukocyten und Lymphocyten. Es handelt sich um eine chronische Cholangiohepatitis mit leichter Hämosiderose der Leber.

Abb. 2

Beschreibung
im Text



Die Stühle werden unter der Ernährung mit Ursa II, bis zu einer täglichen Gesamtmenge von 800 gr, gefärbt, sind aber oft noch sehr hell, ohne je wieder ganz weiss-gräulich zu werden. Ab 22. Hospitalisationstag bleiben sie immer schön bräunlich. Wurde das Ursa II anfänglich in Wasser gelöst, so lösten wir es ab dem 17. Tag in 5%igem Reisschleim und gaben ab 19. Tag noch 10 gr Zwiebackmehl hinzu. Die Nahrungsmenge wurde mit der Zeit auf 900 gr pro Tag gebracht und bei der Entlassung in 5 Mahlzeiten verabreicht mit zusätzlichen 20 gr Zwiebackmehl.

* Den histologischen Befund verdanken wir Herrn Dr. med. H. U. Waller, Oberarzt am path. Institut des Kantons pitsals Aarau (Chefarzt Dr. med. J. M. Mühlethaler).

Medikamentös gaben wir 7 Tage lang 100 mg Chloromycetin, nachher bis zum Austritt (30. Hospitalisationstag) 63 mg Ledermycin. Gleichzeitig 22 Tage lang 10 mg Ultracorten/die, dann 5 mg mit denen der Patient auch entlassen wurde. Arovit, Becozym, Redoxon, (Vitamin A, B, C) Paraben und ein gestrichener Mokkalöffel Karlsbadersalz bildeten die ergänzenden Massnahmen. Mit dieser Therapie ging der Ikterus innerhalb zweier Wochen total zurück, die Stühle zeigten normale, braune Farbe, der Urin wurde hell, der AZ gut, das Gewicht steigerte sich von 4600 gr, nach anfänglichem Abfall, auf 5000 gr. Die Leber war in der Grösse etwas wechselnd, mässig hart, etwa 3 cm unterhalb RB in der MCL zu palpieren. Der Blutchemismus normalisierte sich, nur die Senkungsreaktion blieb einstweilen noch hoch. Eine Nachkontrolle ergab einen munteren Säugling mit gutem AZ. Leber und Milz waren nicht mehr zu tasten, ein Skleren- oder Hautikterus konnte nicht mehr gefunden werden.

Zusammenfassung

Das Neugeborene wird uns wegen B-O-Inkompatibilität zur Austauschtransfusion zugewiesen. Nach anfänglich unauffälligem Verlauf stellte sich ein Ikterus ein, der als infektiös- bakterieller (Nabelkatheter!) Natur gedeutet und entsprechend behandelt wurde. Nach klinischer Besserung wurde der Patient entlassen, doch trat bald darauf ein Rückfall auf, der bei der zweiten Hospitalisation geheilt werden konnte.

Diskussion

Zur Unterscheidung, ob ein Ikterus durch eine Parenchymschädigung oder durch einen Verschluss bedingt ist, können verschiedene Kriterien herangezogen werden. Die fettunverdauten, acholischen Stühle, unsere erhöhten Werte der alkalischen Serumphosphatase, der Leucinaminopeptidase (45, 46), die sich innerhalb der Norm bewegenden Zahlen der Laktatdehydrogenase und Sorbitdehydrogenase, nur schwach erhöhte Serumtransaminasen wobei SGPT nie über 300 und SGOT nie über 200 E stiegen, ein SGPT/SGOT-Quotient unter 1, sprachen für einen Verschluss (47, 48). Flokulations- und Trübungstests wurden nicht durchgeführt, da sie erst etwa nach dem 3. oder 4. Lebensmonat einigermassen zuverlässige Resultate liefern (49). Bei erwachsenen Erkrankten fanden verschiedene Autoren (22, 23, 29, 31, 40, 50, 51, 52) meist nur negative Ergebnisse. Albot (30) glaubt aber, dass bei sorgfältigster Leberfunktionsprüfung die Flokulationstests ebenfalls pathologisch ausfallen würden. Solche leicht pathologischen Werte fanden Shaldon und Sherlock (53) und Lelong et al. (1) dann auch. Wir sind ebenfalls derselben Meinung, besonders wenn es sich um einen schon weiter fortgeschrittenen Prozess handelt, bei der die anuläre Fibrosierung der portalen Felder schon soweit im Gange ist, dass sich die Leberzellen,

die diesen portalen Feldern am nächsten liegen, vakuolisieren und der Nekrose verfallen. Dass ja auch ein ständiger Zelluntergang stattfindet demonstrieren unsere leicht erhöhten Serumtransaminasen, die aber doch nicht so hoch ansteigen, wie sie es bei akuten Parenchymschädigungen zu tun pflegen.

Ein weiteres Hilfsmittel zur Differenzierung zwischen Stauungs- und Parenchymikterus bildet die Bestimmung der Prothrombinzeit, die zwar bei beiden Formen erniedrigt ist (11, 29, 54), beim Stauungsikterus auf Konakiongaben sich aber sofort normalisiert (1, 49), wie das auch bei unserem Fall 1 zutraf.

Während der xanthomatösen Phase fand Myers (11) auch eine Erhöhung der Proconvertin- und Proaccelerinwerte mit nachfolgendem Abfall in der Heilungsphase. Eine Xanthomatose konnte bei Kindern noch nicht beobachtet werden, sie ist auch nicht obligat beim Syndrom von Mac Mahon. Die verlangten hohen Gesamtlipidwerte (14) treten denn auch meist nur bei Frauen über 40 Jahren auf (13). Urobilinogen im Harn fanden auch wir nicht (23, 39, 55), es kann aber vorhanden sein (44, 53).

Die Serummucoproteine sind beim Verschlussikterus ebenfalls erhöht und ihre Verwandtschaft mit den Globulinen erklärt auch deren hohe Zacke im Elektrophoretogramm, wie auch wir sie gefunden haben. Leberparenchymschädigungen viraler oder auch infektiöser Genese haben dagegen wenig Serummucoproteine (51, 56). Sie sind nach Lipschutz (29) bei proliferativen und obstruktiven Prozessen sehr stark erhöht, vor allem bei solchen extrahepatischer Lokalisation und er glaubt darin ein Hilfsmittel zu besitzen um einen intra- von einem extrahepatischen Verschluss unterscheiden zu können.

Die Serumeweisselektrophorese als differentialdiagnostisches Kriterium ergibt, dass bei Verschluss vor allem eine Vermehrung der α_2 - und β Globuline, eventuell noch der α_1 - Fraktion vorliegt (31, 41, 51, 56, 57, 83, 84), während beim Hinzutreten einer Infektion des Parenchyms eine γ -Globulinerhöhung beobachtet wird. Bei schon biliär cirrhotisch veränderter Leber ist fast immer β - und γ - Vermehrung zu sehen, bei verminderten Albuminen (11, 14, 30, 39, 44, 49, 54, 57). Auch hier sind die Uebergänge fließend, scheinen aber prognostischen Wert zu besitzen. Die fettunverdauten Stühle, die wechselnde Farbe zwischen normal und acholisch wiesen auf einen Verschlussikterus intermittierender Art hin, obwohl die Gallenfarbstoffe die Darmwand auch direkt passieren können (42) und Jichlinski (44) sogar meint, dass die Stuhlfärbung nicht auf ein Fehlen der Gallepigmente zurückzuführen sei, sondern auf ein

Nichtverdauen der Fette. Ob der Verschluss die Folge einer intrahepatischen partiellen oder totalen Gallengangsagenesie sei (1, 2, 3, 70) oder des Syndroms der eingedickten Galle kann genau nur histologisch entschieden werden, allerdings geben erhöhte Coeruloplasminwerte einen wichtigen Hinweis auf eine Atresie (45, 46). Gegen eine Atresie, sei sie nun partiell oder total, sprachen nicht nur unsere normalen Coeruloplasminwerte und der histologische Befund, sondern auch die Tatsache, dass bei Fall 1 der Ikterus erst nach Wochen auftrat. Hier ist aber doch festzuhalten, dass ein Ikterus erst auftreten kann, wenn die Bilirubinproduktion um das dreifache steigt, oder die Ausscheidung auf einen Drittel zurückgeht. (43).

Das Syndrom der eingedickten Galle (58) mit intrahepatischer Cholostase, bei normaler Gallengangsdurchgängigkeit, kann eine Atresie vortäuschen, weshalb es von Lelong et al. (84) auch als "ictère cholostatique pseudomalignant" bezeichnet wurde. Dieses Syndrom tritt hauptsächlich bei einer Rh-Inkompatibilität auf, nach Dunn (85) in bis zu 10% der Fälle. Seltener Ursachen sind eine exzessive, physiologische Haemolyse, ABO-Inkompatibilität, schwere Anämie mit Heinz'schen Innenkörpern und Virushepatitis (83, 84, 86, 87). Noch seltener und fraglicher scheint eine diaplazentar übertragene Virushepatitis aetiologisch in Frage zu kommen (7), ist doch schon allein die Frage der diaplazentaren Uebertragung des Epidemicavirus nicht eindeutig geklärt. Thorling fand jedenfalls bei keinem Neugeborenen eine Hepatitis epidemica, obwohl deren Mütter während der Schwangerschaft eine solche durchmachten und deren Diagnose gesichert war (88).

Eine Erklärung für das Syndrom der eingedickten Galle versuchte Hsia (5) mit seiner, von Hungerland übernommenen (52) Theorie, dass der haemolisierende Prozess der Erythroblastose eine überschüssige Pigmentproduktion hervorruft, was zusammen mit einer Dehydratation zur Stase führe. Die Differenzierung zwischen dem Syndrom der eingedickten Galle und einer Anlagestörung des Gallenwegbaumes kann klinisch nach Ladd (58) erst am Ende des 2. Lebensmonates erfolgen, wobei persistierender Gallestop für die Agenesie spricht.

Alle diese klinischen und chemischen Untersuchungen erlauben wohl meist eine Trennung zwischen einem Ikterus parenchymatösen oder obstruktiven Typs, aber nicht eine eindeutige Unterscheidung, ob der Verschluss intra- oder extrahepatisch gelegen sei. Hier kann die Histologie der Leber eine Klärung herbeiführen, sei es, dass deren Material durch blinde Leberpunktion,

oder durch gezielte Exzision bei einer Probelaparatomie gewonnen werde. Verschiedene Autoren sind der Meinung, dass in jedem zweifelhaften Falle eine Laparatomie vorgenommen werden sollte (90, 91). Ist sie auch bei den intrahepatischen Agenesien meist therapeutisch fruchtlos, so gestattet sie doch eine genauere Abklärung mit der Exploration der extrahepatischen Gallenwege. Auf jeden Fall sollte aber vor der Laparatomie die Nadelbiopsie ausgeführt werden um eine eventuelle Riesenzellhepatitis auszuschliessen. Nach Norris und Hays (93) kann es dabei zu einem signifikanten Anstieg der posthepatischen Zirrhose kommen, eventuell sogar zum postoperativen Tod im Leberkoma. Alagille (95) betrachtet jede zu starke Leberzellschädigung, also nicht nur Riesenzellhepatitiden, als Operationskontraindikation.

Die mikroskopischen Schnitte der verschiedenen intrahepatischen Cholestaseformen zeigen nur geringe Unterschiede, mit Ausnahme der intrahepatischen Gallengangsagenesien. Die Leberzellen, in meist erhaltener Läppchenstruktur, sind normal breit und kuboid mit feingranuliertem Protoplasma, manchmal etwas vakuolisiert. Ein eosinophiles Protoplasma (22), teilweise kleine Regenerationsherde an der Läppchenperipherie mit multinucleären Leberzellen (28) sind ohne Bedeutung (31, 32, 35). Grün-bräunliches, feintropfiges Gallepigment (13, 32, 40, 41, 54) ist auch oft in den teilweise vermehrten Kupffer'schen Sternzellen zu sehen (2, 22, 30, 41, 49). Eosinophile Zellen sind seltener (59, 22) und scheinen eher bei den medikamentös bedingten Formen als Ausdruck der Sensibilisierung vorzukommen (31). Die portalen Zonen sind verbreitert, verdickt und hauptsächlich mit Lympho- und Histiocyten, sowie neutrophilen Leukocyten entzündlich infiltriert (13, 22, 41, 49). Während in den grösseren portalen Zonen die Cholangiolen meist vorhanden sind, wurden sie in den kleinen durch die Entzündungsherde entweder stark zusammengedrückt (6, 40) oder verschwinden ganz. Zur gleichen Zeit scheint eine verstärkte Neubildung von Herring'schen Kanälen vorzuliegen (13, 30, 39, 41, 49, 60). Unsere Befunde decken sich weitgehend also mit denen der Literatur.

Das Fehlen der Cholangiolen kann auch angeboren sein (1, 2, 3, 34), wobei eine nur partielle Agenesie auch beobachtet wurde. Moyson und Herold (3, 4) sahen bei Agenesie der Gallenwege eine Pseudotubulusbildung aus umgewandelten Leberzellbalken, die Zolliger (60) beim Morbus haemolyticus neonatorum findet. Reiffenstahl (61) und Harris et. al. (89) bemerkten als weitere Variation bei Fällen von ABO-Inkompatibilität Leberriesenzellen mit vereinzelt Blutbildungsherden, Befunde, die wir nicht erheben konnten. Die Gallestauung mit Thrombenbildung ist in den oft stark erweiterten Herring'schen Kanäl-

chen eher perilobulär gelegen, während die grösseren Gallengänge frei sind, was eine Unterscheidung in intra- und extrahepatische Stauung ermöglicht. Diese Stauung bedingt dann das Auftreten des Ikterus und zwar nach folgendem Mechanismus: Eine starke periportale, zellige Infiltration, eventuell verbunden mit einer Oedembildung (40) führt zur Lumeneinengung, die eine Gallethombenbildung bedingt (6, 22). Da aber die Gallethromben oft nicht so zahlreich sind, dass allein sie die Gallestauung bewirken könnten, ist anzunehmen, dass gleichzeitig zusätzlich noch eine Dehydratation die Viskosität der Galle steigert, was erst eigentlich zur Stase und Stauung führen würde (84, 86). Die Dehydratation wiederum ist bedingt durch eine Permeabilitätssteigerung der, durch einen Virus geschädigten, Cholangiolienwand (28, 29, 30, 31), so dass Galle per diapedesim in die Dissé'schen Räume und von dort ins Blut übertritt, was zum Ikterus führt, wie Jtho (21) und Hiyeda (20) zeigten. Das die Cholangiolienwand schädigende Virus braucht mit dem Hapatitis epidemica Erreger nicht identisch zu sein. Da nun natürlich mehr flüssiges als festes Material durch die Cholangiolienwände tritt, wird die Galle erheblich visköser. Obwohl die genannten Autoren nie das Virus direkt nachweisen konnten, so macht doch die Beobachtung von Axenfeld und Brass (32) ihre Theorie wahrscheinlich. Diese Forscher beschrieben bei epidemischen Hepatitiden alle Uebergänge zwischen einer rein hepatozellulären und einer cholangiolitischen Erscheinungsform, welche letztere sie als subakute oder subchronische Manifestation deuteten. Der Sitz der Läsion, wo die Galle ins Lymphsystem übertreten kann, scheint die Grenze zwischen Leberläppchen und periportalem Feld im Bereich der Ampullen des präkapillaren Gallekanälchens zu sein, indem es durch die Zellinfiltrate hier leicht auch zu einer Kontinuitätstrennung kommen kann (6). Bei den angeborenen Agenesien kommt es ja überhaupt nie zu einem Zusammenwachsen dieser, aus verschiedenen Anlagen stammenden Teile (3, 5). Bleiben trotz der Agenesie einige wenige Verbindungen bestehen, so kann der Patient noch längere Zeit leben.

Eine nicht kongenitale, sondern eine postnatal herbeigeführte Atresie nimmt Herold (4) beim Morbus haemolyticus neonatorum an. Abgeschilfertes Epithel verstopft dabei die Gallenwege und führt so zur Gallestauung, die ihrerseits wieder eine sekundäre Cholangiolitis induziert, eine Zerstörung und Verklebung der Kanäle ist die Folge. Dies ist wohl ein möglicher, ungünstiger Ausgang des Syndroms der eingedickten Galle. Eine ähnliche Ansicht vertritt Alagille (95) bei nicht haemolytischen, viralen, foetalen Hepatitiden mit sekundärer Atresie nach Entzündung der Gallengänge. Pavel und Velciu (33) führen die Cholestase auf eine Inhibition der Gallesekretion zurück nach reflektorischem

Sphinkter-Oddi-Spasmus. Zum Beweis führen sie an, dass nach Probelaparatomie ohne Sondierung der extrahepatischen Gallenwege der Gallefluss wieder normal wurde, ja, allein schon die Narkose zum Lösen des Sphinkterspasmus und zur erneuten Ingangsetzung der Gallesekretion führe. Abgesehen von diesen Ausnahmen scheint das Primäre doch die Kapillarwandschädigung und ihre Permeabilitätsänderung zu sein.

Die Aetiologie der intrahepatischen Cholestaseformen scheint bis auf wenige Fälle unbekannt zu sein, der Rest ist Hypothese. Bekannte Faktoren sind verschiedene Medikamente wie Cinchophen (16, 17), PAS (24, 25, 26), Mangansalze (19), Chlorpromazin (8, 9, 10, 11, 12), Thiouracil (15), Arsphenamin (6, 22, 23), Toluylenediamin (20, 21) und Methyltestosteron (18), Propionylerythromycinester (27), wobei es zu einer Sensibilierung kommt, da meist erst nach der 2. oder 3. Verabreichung des Medikamentes Erscheinungen wie Eosinophilie, morbiliformes oder scarlatiniformes "Exanthem des 9. Tages" auftreten. Eine gute Ansprechbarkeit auf Antihistaminika unterstützen diese Befunde. (9, 11, 22, 23, 24, 26). Diese Theorie konnte aber Goldmann (10) nicht bestätigen, denn in seinen Untersuchungen konnte er bei erneutem Einsetzen der abgebrochenen Therapie, wenn auch mit kleineren Dosen, keine Beschwerden mehr bei den Patienten hervorrufen, Cannemeyer (26) erklärt die Sensibilisierung folgendermassen: Das Medikament, in seinem Falle PAS, bildet mit Blutproteinen ein unbekanntes Antigen, welches das RES-System zur Antikörperbildung anregt. Die Hyperaktivität des RES manifestiert sich in einer Lymphadenopathie in milden Fällen, in Leber und Milzschwellung bei schweren Erkrankungen, was die Lokalmanifestation der Antigen-Antikörperreaktion darstellen würde. Johnson und Doenges (40) meinen aber, dass diese Drogen nur ein Virus im intrahepatischen Gallengangssystem aktivieren, weil im Tierexperiment kein Ikterus mit Chlorpromazin hervorgerufen werden konnte. Man könnte nun annehmen, dass dieses Virus es ist, welches die Cholangiolenwand schädigt und so den Mechanismus der Eindickung induziert.

Eine virale Aetiologie nehmen verschiedene Autoren an (7, 28, 30, 32, 53, 62), ohne dabei unbedingt den Epidemicarreger zu meinen. Axenfeld und Mitarbeiter (32) sehen in der Cholangiohepatitis eine subakute, Watson und Hoffbauer (28) in ihr eine verlängerte, anders verlaufende Form. Die mit dieser Aetiologie unvereinbaren negativen Leberzelltests werden dahingehend interpretiert, dass diese Funktionsproben schon nach der Abheilung der akuten Phase gemacht wurde, einer Argumentation, der man sich nicht völlig verschliessen kann, bedenkt man, dass oft Monate und Jahre vergingen, bis der Kranke zur

genaueren Abklärung hospitalisiert wurde. Alagille (95) unterscheidet ebenfalls je nach Verlauf eine stark akute Form mit letalem Ausgang, eine reguläre Form mit *restitutio ad integrum* oder mit Uebergang in Cholestase, sowie eine Form mit Uebergang in Cirrhose.

Einer ascendierenden Infektion wollen Schiff (69) und Scharpff (81) die Schuld geben. Letzterer weist noch darauf hin, dass immer auch die Galle bakteriologisch untersucht werden sollte, weil ein schleichender Verlauf auf eine ascendierend entstandene Cholangiolitis hinweisend sei. Mehrere Autoren (29, 63, 64, 65, 66, 67, 68) sprechen einer hämatogenen infektiösen Ursache das Wort, wobei Schiff (69) in einem Eibruich eines Tbc-Herdes ins Gallengangssystem eine Infektionsmöglichkeit sieht. In unserem Falle 1 fanden wir in der Galle koagulasepositiven, nicht haemolysierenden Staph. aureus. Der lange Verlauf, die Leukocytose, das leicht infektiöse Blutbild, die immer wieder schwankenden blutchemischen Werte und die erhöhte Senkungsreaktion sprechen sehr für eine infektiöse Aetiologie, ebenso wie der rasche Therapieerfolg auf Antibiotika. Eine medikamentöse Ursache konnte ausgeschlossen werden, weil die von der Mutter zur Brustpflege benützte 3% salicylsäurehaltige Salbe wahrscheinlich gar nicht resorbiert wurde, denn wir konnten auch bei dünnschichtchromatographischen Untersuchungen keine Salicylsäure oder deren Konjugate im Serum nachweisen. Eine intrahepatische Gallengangsagenesie konnte klinisch und histologisch ausgeschlossen werden, ebenso wie das Syndrom von Mac Mahon, da die, für diese Krankheit typischen hohen Gesamtlipidwerte nie auftraten. Die primäre biliäre Cirrhose kommt, trotz des sehr ähnlichen mikroskopischen Bildes, wegen des guten und kurzen Verlaufs und der totalen klinischen Remission der Krankheitszeichen nicht in Betracht. Ungeklärt bleibt lediglich, ob die Infektion ascendierend oder hämatogen zur Erkrankung führte.

Alagille (49) sieht den Nabel als mögliche Eintrittspforte für eine Infektion an, besonders für Staphylo-, Streptococcen, Colibazillen, eventuell für *Listeria monocytogenica*. Es scheint uns, dass dieser Infektionsweg, besonders noch bei einer Austauschtransfusion, sehr wahrscheinlich ist, so dass wir unsern Fall 2 hier einreihen möchten. Bedenken wir, dass das Syndrom der eingedickten Galle, wenn auch selten, auch bei Inkompatibilität auftritt und ein in diesem Falle eventuell ungenügender Blutaustausch (350 cc Konservenblut) dessen Symptome noch verstärkt, so kann die dabei aufgetretene Gallestauung ein Angehen der Infektion via Nabel ausserordentlich begünstigt haben. Für die infektiöse Aetiologie sprechen das Blutbild, die erhöhte Senkungsreaktion, die Leukocytose und das sofortige Ansprechen auf Antibiotika, wobei der Prozess

anscheinend bei der ersten Hospitalisation nicht vollständig beherrscht werden konnte. Innert Tagen nach Aufhören der antibiotischen Therapie kam es zum Rezidiv, welches bei der zweiten Hospitalisation aber sehr schnell zur Abheilung gebracht werden konnte. Wir sind der Ansicht, dass das Rezidiv auf eine zu wenig energische Therapie während der ersten Hospitalisierung zurückzuführen sei und nicht auf die von Alagille (95) oft beobachtete zweizeitige Hepatitis, weil die erste Periode zu lang war und das Intervall zum zweiten Krankheitsbeginn nur 10 Tage betrug, statt etwa einige Wochen. Auch hier fiel histologisch eine angeborene intrahepatische Gallengangsagenesie ausser Betracht, eine medikamentöse Aetiologie konnte anamnestisch, das Syndrom von Mac Mahon blutchemisch wegen der fehlenden Hyperlipämie und Hypercholesterinämie ausgeschlossen werden, während eine primäre biliäre Cirrhose nicht durch eine antiinfektiöse Therapie beeinflusst werden könnte. Sowohl im ersten, als auch im zweiten Falle konnte histologisch eine Riesenzellhepatitis nicht nachgewiesen werden, die klinisch grosse Ähnlichkeit mit einer Gallengangsatresie aufweist (94).

Die Therapie ist mannigfaltig. Neben allgemeinen Massnahmen wie Bett-ruhe, warme Bauchwickel und Diätnahrung, finden noch Medikamente aller Art Verwendung. Nach Siede und Klamp (71) soll der Diät etwa folgendes Schema zu Grunde liegen 3 - 5 gr Kohlehydrate, 1,2 - 2 gr Eiweiss und 0,8 - 1 gr. Fett pro kg. Körpergewicht und pro Tag. Stiefel (72) bewegt sich mit 60 - 80 gr Eiweiss pro Tag für Erwachsene im gleichen Rahmen. Bei Kindern soll das Eiweiss am günstigsten durch Milcheiweiss, etwa 2 gr/kg/die zugeführt werden. Fett 1 gr/kg, aber nicht über total 30 gr pro Tag (73). Alagille (49) verwendet entrahmte Milch als Diät, dazu viel Fruktose (74), lipotrophe Substanzen könne in Form von methioninreichem Quark verabreicht werden (72). Als Cholagoga und Choleretika werden hauptsächlich Cholsäurepräparate oder Glaubersalze (Karlsbadersalz) benutzt, Duodenalsondierungen mit Magnesiumsulphaten erzielen eine zusätzliche Wirkung (39, 55, 73, 74). Doch glaubt Cattani (75) nicht, dass diese Mittel sehr zweckdienlich seien. Kalk (76) betrachtet Cholsäurepräparate sogar als kontraindiziert, weil durch die vermehrte Gallensäurezufuhr die schon bestehende, gestörte Ausscheidung dieser Substanzen noch gesteigert werde, die Cholerese könne mit diesen Medikamenten sowieso nicht angeregt werden. Der Pruritus wird von Hashim (77) mit an ungesättigten Fettsäuren reichen Ölen behandelt, weil damit die in der Haut abgelagerten Gallensäuren mobilisiert und im Stuhl ausgeschieden werden können. Van Itallie et al. (78) finden an Cholestyramin neben der gallensäurebindenden Eigenschaft noch eine cholesterinsen-

kende Komponente. Eine starke Senkung des Serumcholesterinspiegels erzielten Giraud und Cazal (62) mit einer Splenektomie, auch der Ikterus schwand nach kurzer Zeit. Vielleicht handelt es sich hier um denselben Mechanismus, den Pavel und Velciu (33) beschrieben. Cattani et al. (75) glauben, dass nicht die Narkose, respektive die Operation einen Sphinkter-Oddi-Spasmus löse, sondern, dass durch den Operationsstress die ACTH-Ausschüttung verstärkt und so eine NNR-Stimulation herbeigeführt werde, was denselben Effekt hätte wie eine direkte Medikation mit Kortikoiden, respektive ACTH.

Als heute wichtigste und meistverwendetste Heilmittelgruppe kommt die der Nebennierenrindenhormone in Betracht, deren Anwendung aber nicht ungefährlich ist. Auf ihre mannigfaltigen und schweren Nebenwirkungen, sowie deren Kontraindikationen soll hier nicht näher eingegangen werden. Neben der Appetitanregung und der allgemein stimulierenden Wirkung kommen hier besonders die permeabilitätsherabsetzenden und entzündungshemmenden Effekte zur Wirkung, neben einer choleretischen und cholesterinspiegelsenkenden Komponente (55, 73), die durch Duodenalinstillationen dieser Medikamente noch gesteigert wird. Die Dosierung ist von Fall zu Fall verschieden. Als Initialdosis für Kinder werden 25 mg Deltacortison (41), respektive 3 - 4 mg/kg/die angegeben (49). Wir dosierten rund 3 mg/kg/die als Initial- und 1 - 2 mg/kg/die Ultracortenol als Erhaltungsdosis. Nach Siede und Klamp (71) ist dem Prednison gegenüber dem Dexamethason den Vorzug zu geben wegen der geringeren Gefahr eines Steroiddiabetes. Andere Autoren (40, 41, 54, 75) bevorzugen am Anfang ACTH in Mengen von 20 - 40 E bei Erwachsenen, um nach einigen Tagen auf Cortison von 200 mg pro Tag überzugehen abbauend innerhalb 3 Wochen bis 2 Monate. Carman und Mitarbeiter (79) gaben 3 Wochen lang sogar 80 E ACTH/die um dann, wegen erneuter Verschlechterung des AZ des Patienten bei 40 E, nochmals 4 Wochen lang 80 E ACTH zu geben.

Bei Säuglingen und Kindern ist darauf zu achten, dass der Kalziumspiegel im Blut normal bleibt. Da ohnehin schon die Kalziumaufnahme aus dem Darm wegen des durch den Gallestop hervorgerufenen Vit. -D Mangels gestört ist (82), das Cortison zudem noch die tubuläre Kalziumresorption hindert (80), kann es zu einer erheblichen Störung des Ca-Gleichgewichtes kommen. Es scheint daher angezeigt, auch die unerwünschten Nebenwirkungen der Steroidtherapie mit Vit. -B 12 Gaben zu neutralisieren, beziehungsweise abzuschwächen (80) und den Pat. antibiotisch abzuschirmen.

Zusammenfassung

Es wird über zwei Fälle von Cholangiohepatitis mit Cholestase im Säuglingsalter berichtet. Nach einer kurzen Uebersicht über die verschiedenen Cholestaseformen werden die zwei Fälle näher dargestellt und deren Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie diskutiert, sowie aetiologisch klassiert.

Résumé

Nous référons quant'à deux cas de cholangiohépatite avec cholestase chez le nourrisson. Après une courte mise au point des différentes formes de cholestase, nous présentons les deux cas plus en détails, nous discuterons leurs diagnostics différentiels et leur thérapeutique de même que nous les classifions d'après leur étiologie.

Bibliographie

- 1 Lelong M, Alagille D, Le Tan Vinh, Wolf A. (Annales de Pédiatrie) 36, 371, 1960
- 2 E.H. Ahrens, R. C. Harris, H. E. Mac Mahon (Pediatrics) 8, 628, 1951
- 3 F. Moyson, P. Gillet, J. Richard (Helv. Paed. Acta) 8, 281, 1953
- 4 A. Herold (Helv. Paed. Acta) 10, 427, 1955
- 5 J. A. Hammar (Ztschr. f. mikroskop. -anat. Forschung) 5, 59, 1926
- 6 H. Eppinger (Die Leberkrankheiten) Verlag J. Springer Wien 1937
- 7 M. Lelong, D. Alagille, Le Tan Vinh (Révue intern. d'hépatologie) 10, 319, 1960
- 8 H.H. Hodges, G.D. Lazerte (J. A. M. A.) 158, 114, 1955
- 9 R. A. Van Ommen, C.H. Brown (J. A. M. A.) 157, 321, 1955
- 10 D. Goldmann (Psychiatric research reports) 4, 79, 1956
- 11 J. D. Myers (Transactions of the Association of American physicians) 70, 243, 1957
- 12 A.E. Read, C.V. Harrison, S. Sherlock, (Amer. J. med.) 31, 248, 1961
- 13 H.E. Mac Mahon, S. J. Thannhauser (Ann. Int. med.) 30, 121, 1949
- 14 E.H. Ahrens, H.G. Kunkel (J. clin. invest.) 28, 1565, 1949
- 15 S. L. Gargill, M. F. Lesses (J. A. M. A.) 127, 890, 1945
- 16 M. Bevans, W.H. Batchelor (The American journal of medicine) 9, 133, 1950
- 17 W. C. Hueper (Medicine) 27, 43, 1948
- 18 J. C. Wood (J. A. M. A.) 150, 1484, 1952
- 19 G. M. Findlay (British J. of experimental pathology) 5, 92, 1924
- 20 K. Hiyeda (Beitr. zur path. Anatomie) 78, 389, 1927
- 21 T. Jtoh (Beitr. zur path. Anatomie) 86, 488, 1931
- 22 F. M. Hanger jr. A. B. Gutmann (J. A. M. A.) 115, 263, 1940
- 23 B. L. Stolzer, G. Miller, W. A. White, M. Zuckerbrod (Amer. J. Med.) 9, 124, 1950
- 24 G. D. W. McKendrick (Lancet) 261, 668, 1951
- 25 M. R. Lichtenstein, W. Cannemeyer (J. A. M. A.) 152, 606, 1953
- 26 W. Cannemeyer, J. R. Thompson, M. R. Lichtenstein (Blood) 10, 62, 1955
- 27 Th. Baumann, persönliche Mitteilung

- 28 C. J. Watson, F. W. Hoffbauer (Ann. int. med.) 25. 195. 1946
- 29 E. W. Lipschutz, D. Capson (Ann. int. med.) 43. 1037. 1955
- 30 M. G. Albot, C. Nezelof, C. S. Schlumberger, J. Lunel (Arch. des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition) 46bis. 177. 1957
- 31 J. Caroli, R. Paraf, J. Etévé (Arch. des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition) 46bis. 229. 1957
- 32 H. Axenfeld, K. Brass (Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie) 57. 147. 1943
- 33 I. Pavel, V. Velciu (Arch. des mal. de l'app. digest. et de la nutrition) 46bis. 317. 1957
- 34 H. E. Mac Mahon, S. J. Thannhauser (Gastroenterology) 21. 488. 1952
- 35 H. E. Mac Mahon (Lab. invest.) 4. 243. 1955
- 36 H. Popper, Schaffner (Die Leber, Struktur und Funktion, übersetzt und bearbeitet von W. Eger) Auflage 1961
- 37 J. Dauphinée, J. Sinclair (Canad. med. ass. J.) 61. 1. 1949
- 38 M. A. Spellberg, F. A. Gattas (Gastroenterology) 28. 216. 1955
- 39 W. E. Ricketts, R. W. Wissler (Ann. int. med.) 36. 1241. 1952
- 40 H. C. Johnson, J. P. Doenges (Ann. int. med.) 44. 589. 1956
41. R. Joseph, Ch. Nézelof, M. Ribierre (Ann. de pédiatrie) 35. 2123/P. 337. 59
- 42 G. Fanconi (Lehrbuch der Kinderheilkunde) Auflage 1961
- 43 Geigy Tabellen Auflage 1960
- 44 D. Jichlinski (Rev. med. de la Suisse rom.) 81. 102. 1961
- 45 L. Demling (Dtsch. med. Wschr.) 86. 1036. 1961
- 46 G. Gautier, R. Richterich (Ann. peadiatrici) 200. 127. 1963
- 47 H. Leipold, H. Wüst, H. Schön (Dtsch. med. Wschr.) 86. 1341. 1961
- 48 J. Pojer, P. Jezek, E. Ninger, J. Tovareck (Gastroenterologia) 96. 26. 1961
- 49 D. Alagille ("Pédiatrie" von M. Lelong und R. Debré, Suppl. 1962)
- 50 D. Yi-Yung Hsia, P. Patterson, F. H. Allen jr., L. K. Diamond, S. S. Gellis (Pediatrics) 10. 243. 1952
- 51 A. Varay, M. Masson (Arch. des mal. de l'app. digest. et de la nutrition) 46bis 275. 1957
- 52 H. Hungerland (Wien. klin. Wschr.) 74. 489. 1962
- 53 S. Shaldon, S. Sherlock (British med. j.) 5047. 734. 1957
- 54 S. Sherlock (Diseases of the liver and biliary system) 2. Auflage 1959 Blackwell scientific publications, Oxford
- 55 P. R. Patterson, J. F. Dingman, H. Schwachman, G. W. Thorn, (The New England j. of medicine) 251. 502. 1954
- 56 E. M. Greenspan, B. Tepper, L. L. Terry, Schoenbach, (J. laboratory and clinical medicine) 39. 44. 1952
- 57 A. Gitter, L. Heilmeyer (Taschenbuch klin. Funktionsprüfungen) G. Fischer Verlag Stuttgart 1960
- 58 W. E. Ladd (Ann. of surgery) 102. 742. 1935
- 59 J. M. Craig, S. S. Gellis, D. Y-Y Hsia (Am. j. dis. child.) 90. 299. 1955
- 60 H. U. Zollinger (Helv. paed. acta) Suppl. 2. 1946
- 61 G. Reiffenstuhl (Schw. Ztschr. für allg. Pathologie und Bakteriologie) 16. 197. 1953
- 62 G. Giraud, P. Cazal (La revue du foie) 8. 19. 1949
- 63 C. de Ferron (La médecine infantile) 68. 3. 1961
- 64 P. Klemperer (J. of the Mount Sinai Hospital) 3/4. 279. 1936/38
- 65 R. Rabl, (Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Pathologie) 86. 135. 1931
- 66 F. Ueber (Handbuch der innern Medizin von L. Mohr, R. Staehelin) III/1. 134 J. Springer Verlag Berlin 1918
- 67 S. La Manna (Virchows Arch. f. path. Anatomie) 298. 44. 1936
- 68 E. Bahrmann (Virchows Arch. f. path. Anatomie) 308. 808. 1942
- 69 L. Schiff (Diseases of the liver, in "Pathology" von H. A. Edmondson und W. A. Anderson, 4. Auflage).

- 70 Le Tan Vinh, D. Alagille, A. Wolf, J. Rey, M. Lelong (Arch française de pédiatrie) 18, 358, 1961
- 71 W. Siede, A. Klamp (Münch. med. Wschr.) 105, 13, 1963
- 72 G. E. Stiefel, B. Jasinski (Praxis) 52, 367, 1963
- 73 H. Ewerbeck (Kinderärztliche Praxis) 22, 408, 1954
- 74 H. Gross, W. Herzog, (münch. med. Wschr.) 105, 20, 1963
- 75 R. Cattani, Pariente, A. Cattani (Arch. des mal. de l'app. digest. et de la nutrition) 46bis, 329, 1957
- 76 H. Kalk (Münch. med. Wschr.) 105, 921, 1963
- 77 S. A. Hashim, T. B. Van Itallie (J. of invest. dermat.) 35, 253, 1960
- 78 T. B. Van Itallie, S. A. Hashim, R. S. Cramton, D. M. Tennent (New Engl. J. of medicine) 265, 469, 1961
- 79 C. T. Carman, J. E. Giansiracusa (Gastroenterology) 28, 193, 1955
- 80 Cs. Hadnagy, L. Kelemen (Therapeutische Umschau) 20, 539, 1963
- 81 W. Scharpff (Dtsch. med. Wschr.) 79, 238, 1954
- 82 M. Lelong, D. Alagille, J. Colin, C. Gentil, L. Debauchez (Rev. int. d'hépatologie) 11, 757, 1961
- 83 G. de Toni, C. Romano (Minerva pediatrica) 14, 1429, 1962
- 84 M. Lelong, F. Allison, Le Tan Vinh, D. Alagille, C. Missirliu (Ann. de pédiatrie) 32, 2407/P 318, 1959
- 85 P. M. Dunn (Arch. Dis Childh.) 38, 54, 1963
- 86 H. Vest (Schw. med. Wschr.) 91, 1055, 1961
- 87 S. Sherlock (The Brit. med. J.) 1, 1359, 1962
- 88 L. Thorling (Acta. med. Scand.) 151, 1955 Suppl. 302
- 89 R. Harris, D. H. Anderson, R. L. Dax (Pediatrics) 13, 293, 1954
- 90 R. Petit (Ann. de pédiatrie) 32, 2426/P. 336, 1956
- 91 M. Silverberg, J. M. Craig, S. S. Gellis (Am. J. Dis. Child.) 99, 574, 1960
- 92 Ch. Wunderlich (Med. Welt) 1976, 1962
- 93 W. J. Norris, D. M. Hays (Amer. J. Surg.) 94, 32, 1957
- 94 M. Schmid (Paed. Fortbildungskurse) 15, 31, 1965
- 95 D. Alagille (Paed. Fortbildungskurse) 15, 43, 1965

Herrn PD. Dr. med. Th. Baumann gebührt mein aufrichtiger Dank für die Ueberlassung des Materials, für die jederzeit freundliche Beratung und seine wertvolle Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. H. U. Waller verdanke ich die Ueberlassung der von ihm angefertigten Mikrophotographien.

Curriculum vitae

Geboren wurde ich am 30. Juni 1939 in Lungern, wo ich auch die ersten zwei Primarschulklassen besuchte. Meine weitere Jugendzeit verbrachte ich in Davos, besuchte dort die Schweizerische Alpine Mittelschule, die ich 1958 nach der Maturität Typ B verliess.

Meine medizinischen Studien absolvierte ich an den Universitäten Freiburg i. Ue., Wien und Basel. Während den Semesterferien praktizierte ich in den Fächern Chirurgie (Kantonsspital Münsterlingen) Kinderheilkunde, Medizin (Kantonsspital Aarau), Geburtshilfe und Gynäkologie (Universitäts-Frauenklinik Berlin) und Pathologie (Pathologisches Institut Universität Basel). Das Eidgenössische Staatsexamen bestand ich im Herbst 1965 in Basel.

